

АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА В СОЧЕТАНИИ С ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМ ВТОРИЧНЫМ ДЕФЕКТОМ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Шапиева А. Н., Заклязьминская Е. В., Фролова Ю. В., Нечаенко М. А., Шестак А. Г., Дземешкевич С. Л.

Врожденный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) является довольно частым пороком сердца. Предметом дифференциальной диагностики с ДМПП, также ведущим к морфо-функциональным нарушениям в правых отделах, должны быть другие наследственные или приобретенные заболевания. Одним из таких заболеваний является аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ), приводящая к высокому риску внезапной сердечной смерти (ВСС) у лиц молодого возраста.

В настоящей работе мы представляем наблюдение пациента с врожденным пороком сердца, ДМПП оперированного в возрасте 19 лет. Ухудшение настоящего состояния было интерпретировано как последствия ДМПП. По результатам дообследования в РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского было выявлено независимое наследственное заболевание — АКПЖ. Данное заболевание было подтверждено молекулярно — генетическими методами тестирования. Была выявлена новая мутация p.S194L в гене *DSG2* в гомозиготном состоянии. На основании диагностированной АКПЖ по данным физикального, инструментального и генетического обследования, принято решение об имплантации двухкамерного частотно-адаптивного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) для профилактики риска ВСС. Дальнейшая тактика наблюдения за пациентом должна включать не только регулярные методы ЭКГ, ЭхоКГ, тестирование функции ИКД, но и каскадный скрининг мутации, ответственной за развитие АКПЖ у членов семьи.

Российский кардиологический журнал 2014, 5 (109): 61–65

Ключевые слова: АКПЖ, вторичный ДМПП, ИКД, генетическое тестирование. ФГБУ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия.

Шапиева А. Н.* — аспирант отделения дисфункции миокарда, Заклязьминская Е. В. — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории медицинской генетики, Фролова Ю. В. — к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения дисфункции миокарда, Нечаенко М. А. — д. м. н., главный научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Шестак А. Г. — аспирант лаборатории медицинской генетики, Дземешкевич С. Л. — профессор, д. м. н., директор РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН, руководитель отделения хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Shapieva@gmail.com

АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, ВПС — врожденный порок сердца, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие.

Рукопись получена 25.04.2014

Рецензия получена 28.04.2014

Принята к публикации 05.05.2014

ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY OF THE RIGHT VENTRICLE COMORBID WITH HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT SECONDARY INTERATRIAL SEPTAL DEFECT

Shapieva A. N., Zaklyazminskaya E. V., Frolova Yu. V., Nechaenko M. A., Shestak A. G., Dzemeshevich S. L.

Congenital atrial septal defect (ASD) is a common heart defect. The subjects for differential diagnosis of atrial septal defect, also leading to morpho-functional disturbances in the right parts of the heart, must be either inherited or acquired diseases. One such disease is arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC), which leads to higher risk of sudden cardiac death (SCD) in young people. In the article we present the case of the patient with congenital heart disease: atrial septal defect operated at the age of 19. Deterioration of the condition was interpreted as a consequence of atrial septal defect. During examination at Russian scientific centre of surgery named after B. V. Petrovsky an independent hereditary disease — ARVC was diagnosed. The disease was confirmed by molecular-genetic testing methods. A novel mutation in the gene p.S194L *DSG2* homozygous was identified. On the basis of ARVC

diagnosed on the base of physical, instrumental and genetic testing, the decision was made to implant a dual-chamber frequency adaptive cardioverter-defibrillator (ICD) for the prevention of SCD risk. The further tactics of patient monitoring must include not only regular ECG, echocardiogram, ICD function testing, but also cascade screening mutations responsible for the development of the ARVC in family members.

Russ J Cardiol 2014, 5 (109): 61–65

Key words: ARVC, secondary ASD, ICD, genetic testing.

FSBI Petrovsky Russian Scientific Centre for Surgery, Moscow, Russia.

Врожденный ДМПП является довольно частым пороком сердца. По различным оценкам он встречается у 1 из 1500 новорожденных, это также наиболее частый ВПС, выявляемый у взрослых. Если этот порок не был своевременно диагностирован в детском возрасте, признаки недостаточности кровообращения могут появиться уже в 16-летнем возрасте в виде гипертрофии правых отделов сердца и в дальнейшем — легочных изменений и прогрессирующей дилатации ПЖ и ПП.

Большинство ВПС являются спорадическими, однако около 8–10% случаев имеют наследственную

природу. В настоящее время известны 9 хромосомных локусов, ассоциированных с развитием ДМПП. Изолированные формы ДМПП — *ASD1*, картированный на хромосоме 5p, *ASD3* и *ASD5*, которые вызываются мутациями в генах *MYH6* и *ACTC1*. При мутациях в генах *GATA4*, *TBX20*, *CITED2* и *GATA6* (формы *ASD2*, *ASD4*, *ASD8* и *ASD9*, соответственно) ДМПП обычно сочетается с другими аномалиями развития сердца. Сочетание ДМПП с интраатриальными аневризмами и нарушениями ритма сердца часто наблюдаются при мутациях в гене *TLL1* (*ASD6*). Нарушение атриовентрикулярного прове-

ления и ДМПП характерно для *ASD7* (мутации в гене *NKX2.5*).

Предметом дифференциальной диагностики с ДМПП, также ведущим к морфо-функциональным нарушениям в правых отделах, должны быть другие наследственные или приобретенные заболевания. Одним из таких заболеваний, которое следует рассматривать в неясных ситуациях, является аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка.

Клиническое наблюдение

Пациент С., 25 лет, поступил в отделение хирургического лечения дисфункций миокарда РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН с жалобами на перебои в работе сердца, общую слабость, повы-

шенную утомляемость, одышку при умеренных физических нагрузках (подъем на 3–4 этаж).

Из анамнеза: в 2004г при плановом осмотре диагностирован врожденный порок сердца — вторичный дефект межпредсердной перегородки, в связи с чем пациент направлен в больницу по месту жительства, где была выполнена операция: ушивание дефекта межпредсердной перегородки. Послеоперационный период протекал без осложнений. С 2006г отметил ухудшение состояния в виде снижения толерантности к нагрузкам, нарастания перебоев в работе сердца, одышки, отеков. На основании проведенного неинвазивного обследования по месту жительства поставлен диагноз: недостаточность трикуспидального клапана 2–3 степени. Недостаточность клапана легочной артерии 2 степени. Желудочковая экстрасистолия. На фоне подобранной терапии, включавшей сотагексал и кардиомагнил, субъективное состояние пациента улучшилось. В дальнейшем проходил неоднократное стационарное лечение по месту жительства в связи с декомпенсацией порока. В августе 2010 года при обследовании в районной больнице был поставлен диагноз: миокардический кардиосклероз; недостаточность трикуспидального клапана; нарушение ритма сердца по типу частых желудочковых экстрасистол. Было принято решение о госпитализации в стационар для полного клинического обследования и решения вопроса о хирургическом лечении. При поступлении состояние пациента средней тяжести, кожные покровы бледно-розовой окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет; ЧДД — 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, аритмичные, систолический шум в проекции трикуспидального клапана; ЧСС 110 уд/мин, АД 130/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Физиологические отправления в норме.

ЭКГ: ритм синусовый, вольтаж снижен; ЧСС 70 уд/мин, PQ 0,18 мс, QRS расширен до 0,12 мс. Продолжительность систолы QRST 0,38 мс. Блокада правой ветви пучка Гиса. Инверсия зубца Т в грудных отведениях (V1–V6) (рис. 1).

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру: на синусовом ритме средняя ЧСС равна 70 уд./мин., ЧСС min 48 уд./мин., ЧСС max 108 уд./мин. Желудочковая эктопическая активность — 1315 полиморфных желудочковых экстрасистол (ЖЭС), до 256 в час (19–20:00), в том числе 43 парные и 1 эпизод пробежки ЖТ из 8 сокращений, с максимальной ЧСС 150 уд./мин. — 4Б кл. по Лауну.

ЭхоКГ: левый желудочек (ЛЖ): КДР 4,3 см, ФИ 46,24%, отмечается парадоксальное движение межжелудочковой перегородки. Значительная дилатация правых отделов сердца: правое предсердие (ПП) 7,1х5,8см, правый желудочек (ПЖ) 4 см. Выраженное снижение глобальной и локальной систолической и диастолической функции ПЖ. Левое предсердие не расширено. Умеренное снижение глобальной

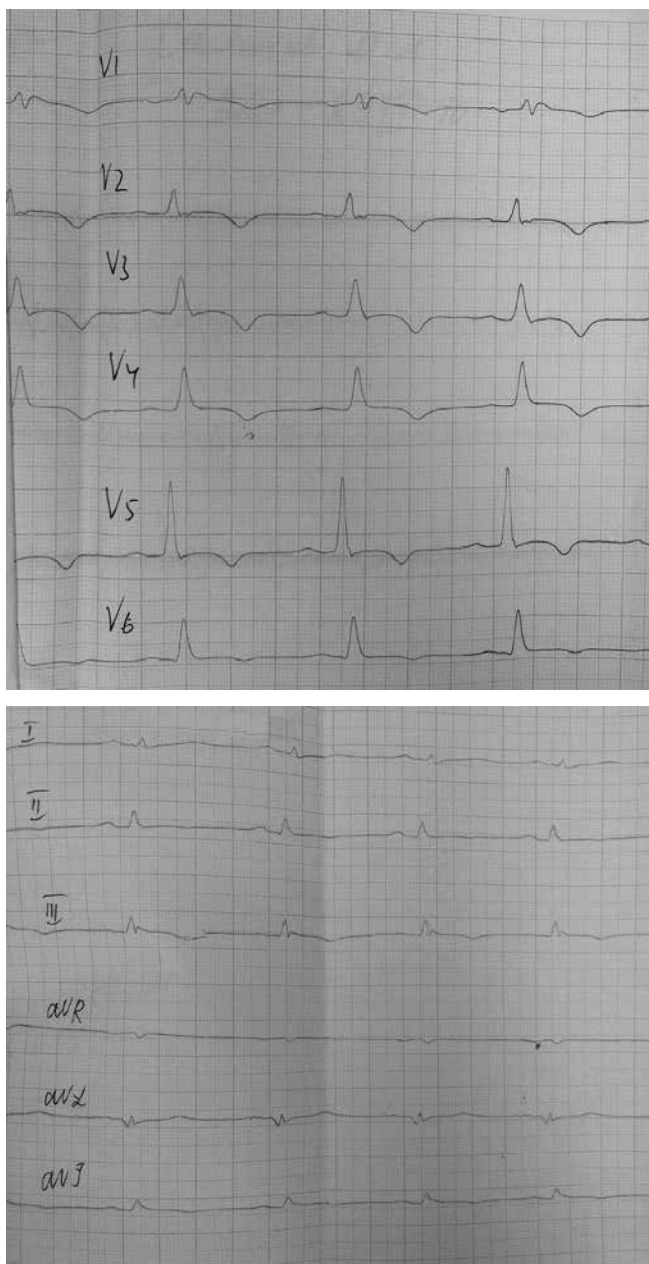


Рис. 1. Фрагмент ЭКГ с регистрацией инверсии зубца Т в грудных отведениях (V1–V5).

систолической функции ЛЖ. Степень регургитации: на митральном клапане — I; на трикуспидальном клапане — III (рис. 2 А, Б).

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием визуализируется дилатация правых камер сердца, (КДР ПЖ 6,6 см, ПП 6,4х4,6 см, КСР ПЖ 5,6 см), фиброзная перестройка и истончение стенки правого желудочка менее 2 мм. Отмечается отсроченное повышение интенсивности сигнала от стенки ПЖ после в/в контрастирования. Определяется систолический реверсивный сигнал в полости расширенного до 6,4х4,6 см ПП, повышение трабекулярности в полости ПЖ. Межжелудочковая перегородка в средних сегментах с атипичным движением (рис. 3 А, Б, В).

Генетическое обследование пациента включало прямое секвенирование кодирующей последовательности и прилегающих интронных областей генов *PKP2* и *DSG2* [1]. Частота встречаемости выявленных редких генетических вариантов определяется методом ПЦР-ПДРФ анализа, при котором был выявлен в 6 экзоне гена *DSG2* новый генетический вариант p.S194L в гомозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты серина на лейцин в полипептидной цепи (рис. 4). Данная замена не была выявлена в группе из 100 здоровых лиц (200 хромосом). Прогностическое значение замены p.S194L оценивалось с помощью программы PolyPhen2, позволяющей анализировать влияние аминокислотных замен на структуру и функции белков человека. Данная замена оценена как патогенная с высокой вероятностью. В большинстве случаев АКПЖ наследуется по аутосомно-доминантному типу. Наличие мутации в гомозиготном состоянии может быть результатом общего происхождения аллелей (кровным родством

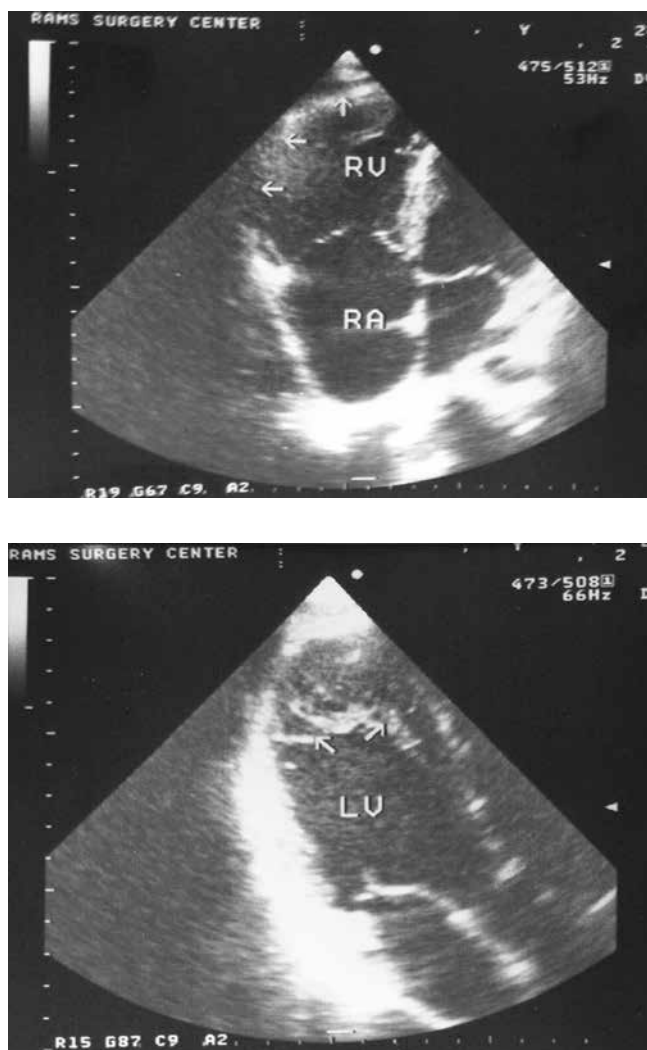


Рис. 2 (А, Б). Стрелками указаны расширенные полости ПЖ и ПП.

Таблица 1

Молекулярно — генетические варианты АКПЖ [11]

Фенотип	Тип наследования	Локус	Ген	Белок	Частота мутаций
АКПЖ 1	А-Д	14q23-q24	TGFB3	трансформирующий фактор роста бета-3	неизвестна
АКПЖ 2	А-Д	1q42.1-43	рианодиновый рецептор (RyR2)	рианодиновый рецептор, тип 2	неизвестна
АКПЖ 3	А-Д	14q12-q22	неизвестный	-	неизвестна
АКПЖ 4	А-Д	2q32.1-q32.3	неизвестный	-	неизвестна
АКПЖ 5	А-Д	3p21.3-3p25	TMEM43	трансмембранный белок 43	частая в Канаде
АКПЖ 6	А-Д	10p12-p14	PTPLA	тирозинфосфатаза — подобный белок	неизвестна
АКПЖ 7	А-Д	10q22.3	DES	десмин	неизвестна
АКПЖ 8	А-Д	6p24	DSP	десмоплакин	6–16%
АКПЖ 9	А-Д	12p11	PKP2	плакофиллин 2	25–40%
АКПЖ 10	А-Д	18q12.1-q12.2	DSG2	десмоглеин 2	12–40%
АКПЖ 11	А-Д	18q12.1	DSC2	десмоколлин 2	2–7%
АКПЖ 12	А-Р	17q21	JUP	плакоглобин	неизвестна

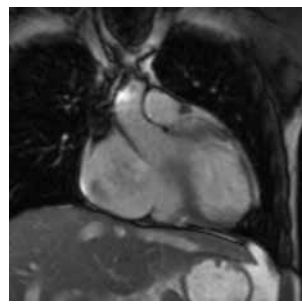
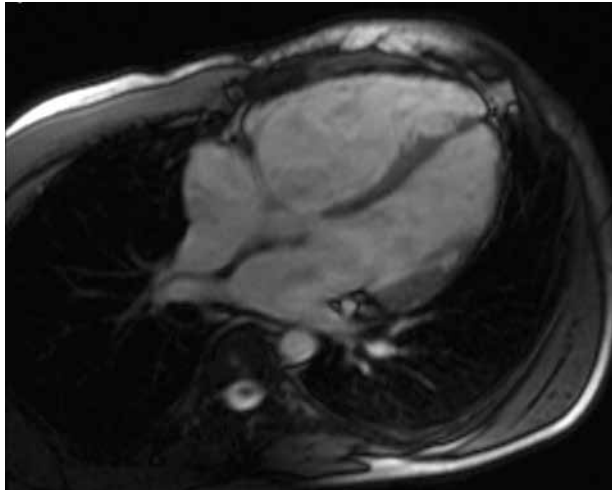


Рис. 3 (А, Б, В). МРТ сердца с в/в контрастированием (гадолиний-содержащий препарат). Стрелками отмечены участки фиброзной перестройки стенки ПЖ.

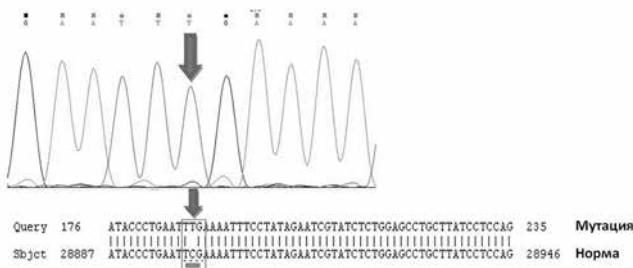


Рис. 4. Замена p.S194L (с.581C>T) в гомозиготном состоянии в 6-м экзоне гена DSG2 (показана стрелочкой, в норме C). Подтверждение мутации p.S194L в DSG2 у пациента С. рестриктазой TaqI + проверка наличия мутации в выборке здоровых доноров.

родителей, эффектом основателя) или делеций второго аллеля, что подтверждается принадлежностью пациента С. к кавказской популяции (Республика Дагестан), в которой широко распространены близкородственные браки, в том числе между двоюродными братьями и сестрами. На то же указывает и гомозиготность по всем выявленным генетическим вариантам у данного пациента.

На основании полученных данных физикального, инструментального и генетического обследования, было принято решение об имплантации двухкамерного частотно-адаптивного кардиовертера-дефи-

бриллятора. Послеоперационный период протекал без осложнений, рана зажила первичным натяжением.

Обсуждение

В настоящем клиническом наблюдении имеется указание на врожденный порок сердца — вторичный дефект межпредсердной перегородки и развитие легочной гипертензии, недостаточности трикуспидального клапана, дилатации правых отделов сердца, как результат длительного существования этого порока. Однако прогрессирующее нарастание желудочковой экстрасистолии и минимальный клинический эффект от подобранной антиаритмической и кардиальной терапии, потребовали исключения независимого аритмогенного субстрата.

В 1994г W.J.McKenna et al. предложили диагностические критерии аритмогенной кардиомиопии правого желудочка, среди которых выделяли большие и малые. В 2010г эти критерии были пересмотрены, что послужило улучшению диагностики заболевания [2, 3]. Согласно пересмотру, диагноз АКПЖ считается достоверным при наличии 2-х больших критериев, вероятен при наличии 1-го большого и 2-х малых и возможен при наличии 4-х малых критериев из разных категорий.

После полного инструментального обследования у пациента были выявлены 4 больших (инверсия зубцов Т в V1-V6; значительная дилатация с выраженным снижением глобальной и локальной систолической и функции ПЖ; фиброзная перестройка правого желудочка на МРТ; выявленная генетическая мутация) и один малый диагностический критерий (1315 желудочковых экстрасистол, ЖЭС — 4Б кл. по Лауну).

Аритмогенная кардиомиопия правого желудочка — генетически гетерогенное заболевание, характеризующееся фиброзно-жировым замещением миокарда преимущественно правого желудочка, клинически манифестирующее нарушением ритма сердца в виде желудочковой экстрасистолии и правожелудочковой тахикардии с высоким риском внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста [3]. В случае семейных форм, заболевание наследуется с вероятностью 50%. Высокая вероятность передачи заболевания потомкам связана с аутосомно-доминантным типом наследования. Однако отсутствие отягощенного анамнеза не исключает генетической природы заболевания, наряду с прямым наследованием возможно возникновение мутации *de novo* [4]. Результаты комплексного исследования мутаций пациентов с АКПЖ выявили частую встречаемость у пациентов не только одной гетерозиготной мутации, но и случаи дигенных и компаунд-гетерозигот.

Распространенность АКПЖ мало изучена в связи с тем, что начало заболевания часто протекает бессимптомно, но считается, что она варьирует от 1:5000

до 1:2000 в разных этнических группах [5–7]. Гендерное соотношение в пораженных АКПЖ семьях составляет М: Ж=3:1 [5, 8]. Существует несколько теорий возникновения АКПЖ: дизонтогенетическая, дегенеративная, воспалительная, а также теория апоптоза, предложенная D'Amati et al. [9, 10]. На сегодняшний день известны 12 молекулярно-генетических вариантов АКПЖ (табл. 1), связанных с мутациями в генах кодирующих структурные белки десмосом миокарда [12]. В 25–40% случаев АКПЖ обусловлена мутациями в гене *PKP2*, в 12–40% случаев — мутациями в гене *DSG2*. На долю других известных генетических форм приходится менее 16% случаев заболевания.

В связи с появлением нетипичных форм АКПЖ, либо сочетанных с другой кардиальной патологией (врожденные пороки, миокардит) включение молекулярно-генетических методов диагностики является обязательным условием для точной диагностики заболевания, как у пациента, так и у родственников. Учитывая, что у пациентов с АКПЖ имеется высокий риск развития желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти, на начальных этапах обследования должна быть проведена стратификация риска ВСС и выявлены эпизоды тахикардий с целью выявления показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). ИКД, является наиболее эффективной гарантией против внезапной смерти у пациентов с АКПЖ, однако учитывая, что фиброзный и жировой характер миокарда правого желудочка

может препятствовать чувствительности ИКД, его точная роль до сих пор нуждается в уточнении.

Заключение

В статье представлено описание сочетания частого ВПС и редкого генетически гетерогенного заболевания АКПЖ у одного пациента. Учитывая прогрессирующий характер, опасные для жизни осложнения, сложности диагностики связанные с разными генотипическими и фенотипическими вариациями, а также широкий диапазон клинических проявлений, необходима большая настороженность врачей первичного звена в отношении АКПЖ. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка может проходить “под маской” других патологий со стороны сердца и лечебная тактика, в случае неправильно поставленного диагноза, только усугубляет течение болезни, вплоть до фатального исхода для пациента. Поэтому так важна точная и своевременная диагностика заболевания, включающая, наряду с рутинными методами обследования, обязательное молекулярно-генетическое тестирование. Дальнейшая тактика наблюдения за пациентом должна включать не только регулярные методы ЭКГ, ЭхоКГ, тестирование функции ИКД, но и каскадный скрининг мутации, ответственной за развитие АКПЖ у членов семьи.

Представленный клинический случай — яркий пример того, как важно учитывать возможность сочетания у одного пациента двух независимых наследственных заболеваний.

Литература

1. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Europace*, 2011; 13: 1077–109.
2. Marcus F, McKenna W, Sherrill D. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / Dysplasia: Proposed Modification of the Task Force Criteria. *Circulation, Journal of The American Heart Association*, 2010; 121; 1535–6.
3. Zipes DP, Jalife J. Cardiac electrophysiology. From cell to bedside. Elsevier. Fifth edition. Ventricular arrhythmias: mechanisms, features, and, management. 2010; pp 675–99, 723–79.
4. Zakljazminkaja EV, Shestak AG, Noskova MV, et al. ARVC: development of DNA — diagnostic and clinical application // *Clin. and Experimental Surgery*, 2013; 1: 91–6.
5. Azaouagh A, Churizidse S, Konorza T, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update/*Clin Res Cardiol*. 2011; 100 (5): 383–94.
6. McNally E, MacLeod H, Dellafave L. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy, autosomal dominant. // *Gene Reviews, NIH*, first published 2005; revised 2008.
7. Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2007; 2 (45); 116.
8. Warren Smith, FRACP, Members of the CSANZ Cardiovascular Genetics Working Group, Guidelines for the Diagnosis and Management of A RVC. *Heart, Lung and Circulation*, 2011; 1–4.
9. Amati G, Di Gioia C, Giordano C, et al. Myocyte transdifferentiation: a possible pathogenic mechanism for arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 287–90.
10. Corrado D, Buja G, Basso C, et al. Clinical diagnosis and management strategies in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Electrocardiol*, 2000; 33 Suppl: 49–55.
11. Baucé B, Nava A, Beffagna G, et al. Multiple mutations in desmosomal proteins encoding genes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm*. 2010; 7: 22–9.
12. Delmar M, William J. McKenna. The Cardiac Desmosome and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *From Gene to Disease* // *Circ. Res*, 2010; 107: 700–14.